



(19) **UA** (11) **67 874** (13) **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 471/04, 401/04, A 61K**
31/4709, A 61P 31/04 //(C 07D
471/04, 221:00, 209/00)

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: 2001064426, 15.11.1999

(24) Дата начала действия патента: 15.07.2004

(30) Приоритет: 25.11.1998 DE 198 54 356.5

(46) Дата публикации: 15.07.2004

(86) Заявка РСТ:
РСТ/ЕР99/08775, 19991115

(72) Изобретатель:

Химмлер Томас, DE,
Халленбах Вернер, DE,
Раст Хуберт, DE

(73) Патентовладелец:

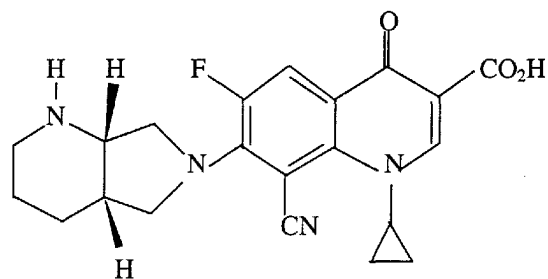
БАЙЕР АКЦИЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ А

8-ЦИАН-1-ЦИКЛОПРОПИЛ-7-(1S,6S-2,8-ДИАЗАБИЦИКЛО[4.3.0]НОНАН-8-ИЛ)-6-ФТОР-1,4-ДИГИДРО-4-ОКСО-3-ХИНОЛИН КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО НА ЕЕ ОСНОВЕ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение касается определенной кристаллической модификации 8-циан-1-циклопропил-7-(1S,6S-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолин карбоновой кислоты формулы (I)



(I),

способу ее получения, а также ее применения в фармацевтических препаратах. Кристаллическая модификация может быть распознана от других кристаллических модификаций 8-циан-1-циклопропил-7-(1S,6S-2,8-диазабицикло[4.3.0]нонан-8-ил)-6-фтор-1,4-дигидро-4-оксо-3-хинолин карбоновой кислоты формулы (I) с помощью ее характеристической рентгено-дифрактограммы порошка и ее дифференциально-термической диаграммы (смотри описание).

Официальный бюллетень "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2004, N 7, 15.07.2004. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **67 874** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **C 07D 471/04, 401/04, A 61K**
31/4709, A 61P 31/04 //(C 07D
471/04, 221:00, 209/00)

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: 2001064426, 15.11.1999

(24) Effective date for property rights: 15.07.2004

(30) Priority: 25.11.1998 DE 198 54 356.5

(46) Publication date: 15.07.2004

(86) PCT application:
PCT/EP99/08775, 19991115

(72) Inventor:

Himmeler Thomas, DE,
Hallenbach Werner, DE,
Rust Hubert, DE

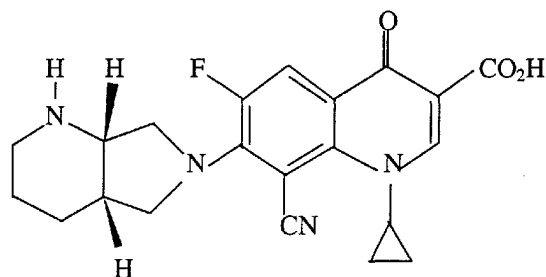
(73) Proprietor:

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, DE

(54) crystal modification of
8-cyano-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid and medicament based thereon

(57) Abstract:

The invention relates to a defined crystal modification of 8-cyano-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid of formula (I), to methods for producing the same, and to its use in pharmaceutical preparations. The crystal modification can be distinguished from other crystal modifications of 8-cyano-1-cyclopropyl-7-(1S,6S-2,8-diazabicyclo[4.3.0]nonan-8-yl)-6-fluoro-1,4-dihydro-4-oxo-3-quinoline carboxylic acid of formula (I) by its characteristic X-ray powder diffractogram and its differential thermal diagram.



(I)

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2004, N 7, 15.07.2004. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** ⁽¹¹⁾ **67 874** ⁽¹³⁾ **C2**
(51)МПК ⁷ **C 07D 471/04, 401/04, A 61K**
31/4709, A 61P 31/04 //(C 07D
471/04, 221:00, 209/00)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
2001064426, 15.11.1999

(24) Дата набуття чинності: 15.07.2004

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 25.11.1998 DE 198 54 356.5

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 15.07.2004

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору РСТ:
PCT/EP99/08775, 19991115

(72) Винахідник(и):

Хіммлер Томас , DE,
Халленбах Вернер , DE,
Раст Хуберт , DE

(73) Власник(и):

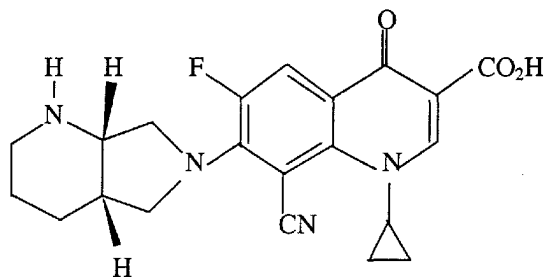
БАЙЕР АКЦІЕНГЕЗЕЛЛЬШАФТ, DE

(54) КРИСТАЛІЧНА МОДИФІКАЦІЯ А

8-ЦІАН-1-ЦИКЛОПРОПІЛ-7-(1S,6S-2,8-ДІАЗАБІЦИКЛО[4.3.0]НОНАН-8-ІЛ)-6-ФТОР-1,4-ДИГІДРО-4-ОКСО-3-ХІНОЛІН
ОЛІНКАРБОНОВОЇ КИСЛОТИ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ НА ЇЇ ОСНОВІ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується визначеної
кристалічної модифікації
8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.
.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолін
карбонової кислоти формули (I)



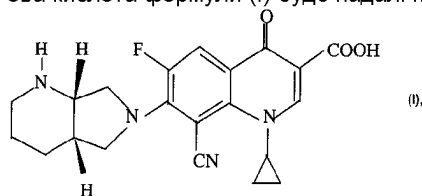
(I),

способу її одержання, а також її застосування
у фармацевтичних препаратах. Кристалічна
модифікація може бути розпізнана від інших
кристалічних модифікацій
8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.
.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолін
карбонової кислоти формули (I) за допомогою її
характеристичної рентгено-дифрактограми
порошку і її диференційно-термічної діаграми
(дивися опис).

Опис винаходу

Даний винахід стосується певної кристалічної модифікації 8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти формули (I), способу її одержання, а також її застосування в фармацевтичних препаратах.

8-ціан-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбон ова кислота формули (I) буде надалі позначатися як CCDC.



CCDC відома з DE-A 19 633 805 або РСТ-заявки №97903260.4. Вона одержується відповідно шляхом перетворення 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти і (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану в суміші диметилформаміду й ацетонітрилу в присутності допоміжної основи. Після змішування з водою CCDC екстрагується з води дихлорметаном, і шляхом видалення екстрагента виділяється. При цьому одержується порошок, який не виявляє ніякої однозначної кристалічної модифікації. Порошок, навпроти, в більшій частині аморфний і може містити суміш різних кристалічних модифікацій. Якщо випадково виникає єдина кристалічна модифікація, то не ясно, як її можна екстрагувати і певним чином отримувати. Для приготування лікарських засобів маєється, однак, умова, що для біологічно активної речовини, яка може існувати в різних кристалічних модифікаціях, однозначно вказується, в якій кристалічній модифікації вона використовується для виробництва лікарського засобу.

Цей частково аморфний порошок, спосіб виготовлення якого вище був коротко описаний, крім того, гігроскопічний. Аморфні тверді речовини й особливо гігроскопічні тверді речовини погано піддаються переробці в галенові препарати, тому що вони, приміром, можуть виявляти низьку насипну густину і незадовільну текучість. Крім того, для роботи з гігроскопічними речовинами необхідні спеціальні робочі пристосування і пристрої, щоб мати відтворювальні результати, наприклад, відносно вмісту біологічно активної речовини або стабільності твердих препаратів, що випускаються.

Тому в основі винаходу лежить задача виготовити кристалічну форму певної модифікації CCDC, яка, завдяки своїм фізичним властивостям, особливо властивостям кристалів і її відношенню до води, може без проблем використовуватися при виготовленні галенових препаратів.

Ця задача згідно з даним винаходом, досягається шляхом створення нової кристалічної форми CCDC, яка позначається нижче як модифікація А.

Тому об'єктом даного винаходу є кристалічна модифікація А CCDC, яка відрізняється тим, що вона має рентгено-дифрактограму порошку з відзначеними в наступній табл.1 рефlekсами (2θ (2 тета)) з підвищеною або середньою інтенсивністю (більш 30% відносної інтенсивності)

Таблиця
Рентгено-дифрактограма порошку CCDC модифікації А
 2θ (2 тета)

6,70

8,92

12,44

13,66

15,96

17,60

21,42

21,78

28,97

Характеристична рентгено-дифрактограма порошку CCDC модифікації А також представлена на Фіг.1.

Згідно з даним винаходом модифікація А CCDC відрізняється від інших форм CCDC, крім того, рядом подальших властивостей. Ці властивості можуть використовуватися по окремої або разом з іншими параметрами для характеристики запропонованої модифікації А CCDC.

CCDC модифікації А відрізняється тим, що має температуру плавлення 249 - 252°C, визначену за допомогою диференціально-термічного аналізу (ДТА). Характеристична діаграма ДТА представлена на Фіг.2.

CCDC модифікації А далі відрізняється тим, що має інфрачервоний спектр, виміряний в KBr, як показано на Фіг.3.

CCDC модифікації А далі відрізняється тим, що вона може бути отримана за вказаним нижче способом одержання. Кристалічна модифікація А CCDC відрізняється тим, що розчиняють CCDC невідомої модифікації або аморфну CCDC при нагріванні у воді або суміші спирт-вода, потім додають спирт і після охолодження до кімнатної температури тверду речовину, що випала, відокремлюють.

Як спирт переважно використовують етанол і ізопропанол.

CCDC кристалічної модифікації А виявилася неочікувано стабільною і не перетворюється також при тривалому збереженні в іншу кристалічну модифікацію або аморфну форму. Крім того, у порівнянні з аморфною

CCDC модифікація А значно менш схильна поглинати воду з повітря. Тому вона краще підходить для виготовлення таблеток і інших твердих лікарських форм. Завдяки своїй стабільності вона надає таким лікарським формам бажану стійкість при тривалому зберіганні. З кристалічної модифікації А можна напевно і цілеспрямовано виготовити стабільні тверді лікарські речовини CCDC.

CCDC кристалічної модифікації А має ефективну дію у сфері медицини і ветеринарії проти патогенних бактерій. Її широке застосування відповідає застосуванню CCDC.

Рентген-дифрактограма для характеристики кристалічної модифікації А CCDC була отримана на трансмісійному дифрактометрі STADI-P з місечутливим детектором (PSD2) фірми STOE.

Температура плавлення була одержана методом ДТА на приладі DSC 820 фірми Mettler-Toledo. При цьому нагрівання проби CCDC кристалічної модифікації А здійснювалося на повітрі в алюмінієвому тиглі зі швидкістю 10°K/хв.

ІЧ-спектр був одержаний на приладі FTS 60A фірми Biorad із заpresуванням зразка в KBr.

Наступні приклади ілюструють винахід, не обмежуючи його. Використані в наступних прикладах системи розріджувачі / основи є особливо кращими.

Порівняльний приклад

Суміш 3,07г 7-хлор-8-ціан-1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонової кислоти, 1,39г (1S,6S)-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонану, 2,24г 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октану (DABCO), 29,5мл диметилформаміду і 29,5мл ацетонітрилу перемішують протягом 16 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш упарюють у ротаційному вакуумному випарнику при температурі бані в 60°C і залишок переносять в 10мл. води. Упарений (результуючий) розчин доводять розведеною соляною кислотою до pH 7 і твердий осад, що випав, відфільтровують. Фільтрат тричі струшують з дихлорметаном, взятим по 20мл. Органічну фазу сушать сульфатом натрію, фільтрують і упарюють фільтрат на вакуумному ротаційному випарнику при температурі водяної бані 60°C. Одержують 2,4г твердої речовини ясно-коричневого кольору, що має вказану на Фіг.4 рентгено-дифрактограму, у відповідності з якою вона в основному є аморфною.

Одержана відповідно до цієї інструкції тверда речовина поглинає при відносній вологості повітря в 95% (встановлено шляхом використання насиченого водного розчину над осадом $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$) у межах дня 17ваг.% води.

Приклад 1

617г CCDC будь-якої модифікації розчиняють у 6170мл хлороформу. Додають 100г сульфату натрію, перемішують 5 хвилин і потім фільтрують через 50г кизельгуру, який потім промивають 100мл хлороформу. Розчинник відганяють у ротаційному вакуумному випарнику при залишковому тиску 10 мілібар, причому одержують склоподібний залишок. До цього залишку додають 740мл води і 740мл етанолу і підігрівують до 60°C доти, поки все не перейде у розчин. Цей розчин додають потім у 17 літрів киплячого етанолу. Дають покипіти ще 5 хвилин і потім охолоджують протягом години до 35°C. Кристали, що випали, відфільтровують і потім приблизно 16 годин при 20°C і потім при 30°C сушать у вакуумі до постійної ваги.

Одержують 530г твердої речовини, що має представлену на Фіг.1 рентгено-дифрактограму, представлену на Фіг.2 діаграму ДТА, представлений на Фіг.3 ІЧ-спектр.

Одержана відповідно до цієї інструкції тверда речовина поглинає при відносній вологості повітря в 95% (установлено шляхом використання насиченого водного розчину над осадом $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$) у межах дня приблизно 3ваг.% води.

Приклад 2

2г CCDC невідомої модифікації розчиняють у 4мл води. Додають 4мл ізопропанолу, потім реакційну суміш починають перемішувати, повільно нагріваючи, і потім далі додають 32мл ізопропанолу. Одержаний прозорий розчин нагрівають до температури кипіння. При цьому розчин починає каламутніти, і за короткий час виділяються кристали. Після трихвилинного нагрівання зі зворотним холодильником нагрівання припиняють, і суміш відстоюється без перемішування протягом 3-4 годин. Потім розчин відфільтровують і тверду речовину промивають ізопропанолом. Потім речовину сушать на повітрі до постійної ваги. Одержують 1,54 твердої речовини, що має рентгено-дифрактограму, ідентичну, представлений на Фіг.1, ДТА діаграму, ідентичну представлений на Фіг.2, і ІЧ-спектр, ідентичний представленою на Фіг.3.

Формула винаходу

1.
8-Ціано-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (CCDC) в кристалічній модифікації А, що характеризується наступними рефlekсами (2 тета) підвищеної і середньої інтенсивності в рентгенодифрактограмі порошку:

2θ (2 тета)
6,70
8,92
12,44
13,66
15,96
17,60
21,42

21,78
28,97.

2.

- 5 8-Ціано-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (CCDC) в кристалічній модифікації А згідно з пунктом 1, що має визначену за допомогою ДТА температуру плавлення 249-252°C.

3.

- 10 8-Ціано-1-циклопропіл-7-(1S,6S-2,8-діазабіцикло[4.3.0]нонан-8-іл)-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-3-хінолінкарбонова кислота (CCDC) в кристалічній модифікації А згідно з пунктом 1 або 2, одержана шляхом розчинення у воді або суміші вода-спирт CCDC невідомої модифікації або аморфної CCDC і подальшого осадження в теплі після додавання спирту.

4. Лікарський засіб, який відрізняється тим, що він містить поряд зі звичайними допоміжними речовинами і наповнювачами CCDC в модифікації А згідно з одним з пп. 1-3.

15

20

25

30

35

40

45

50

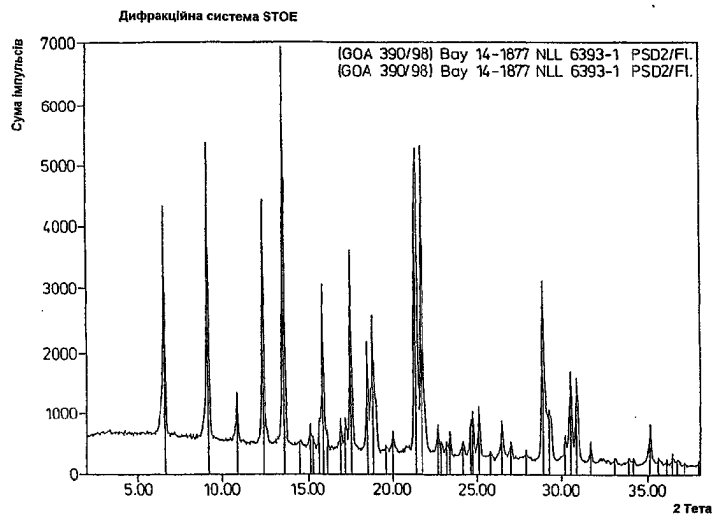
55

60

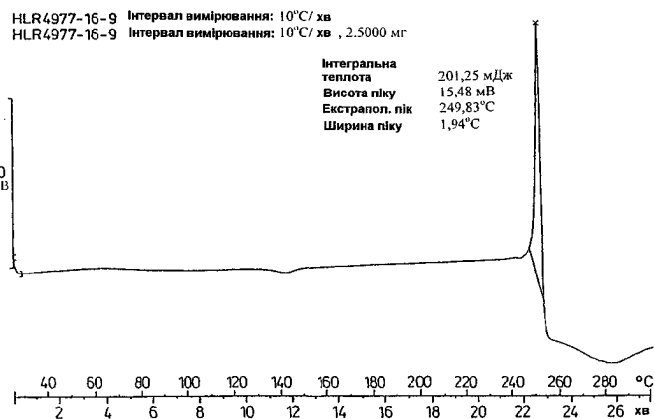
65

U A 6 7 8 7 4 C 2

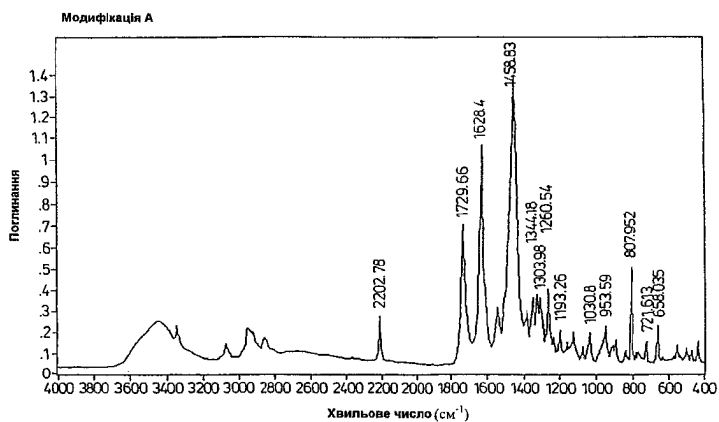
U A 6 7 8 7 4 C 2



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

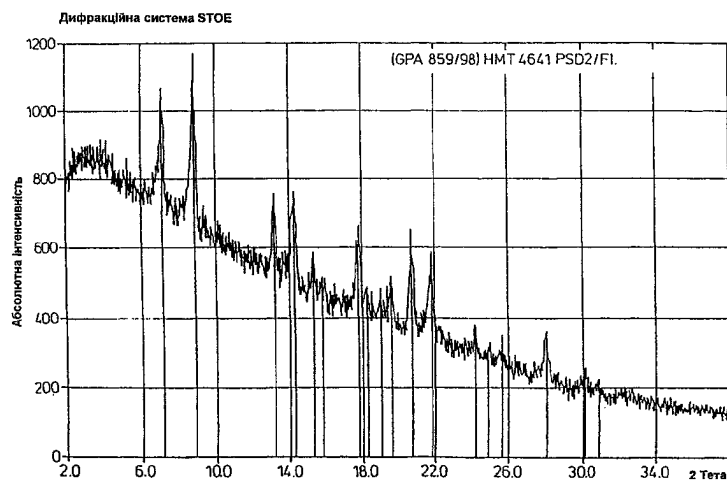


Fig. 4

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2004, N 7, 15.07.2004. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.

U A 6 7 8 7 4 C 2

U A 6 7 8 7 4 C 2